

糖尿病におけるGlucosylated Hemoglobin(HbA1)及びGlucosylated Plasma Protein(GPP)の臨床的意義と動態の差異について

著者	真山 享
号	1498
発行年	1983
URL	http://hdl.handle.net/10097/19589

氏 名 (本 籍)

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 1498 号

学位授与年月日 昭和 58 年 2 月 23 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭和 4 9 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 糖尿病における Glucosylated Hemoglobin (HbA₁) 及び Glucosylated Plasma Protein (GPP) の臨床的意義と動態の差異について

(主 查)

論文審査委員 教授 後藤 由夫 教授 多田 啓也

教授 吉 永 馨

論文内容要旨

Allen, Rahbar, Trivelli らによりカラムクロマトグラフィーを用いて測定された Glucosylated Hemoglobin (HbA₁) は、健常者に比較し糖尿病患者に於いて高値を示す。HbA₁ は Hb の β 鎖 N 末端の valine に hexose が schiff 基結合した糖蛋白であり、赤血球寿命 120 日の間に非酵素的に緩徐に生成され、血糖が高い程生成される HbA₁ が多くなる。従って HbA₁ は糖尿病の血糖コントロールの指標としての有用性が重要視されている。一方血漿蛋白も Hb と同様に glucosylation を受けていると考えられ、Mc Farland らは Glucosylated Plasma Protein (GPP) を測定し、糖尿病患者で上昇しており、HbA₁ と高い相関々係を有すると報告している。しかし赤血球と血漿蛋白の半減期の相違から、両者の動態には差異があると考えられる。今回の研究は健常者、糖尿病患者の HbA₁ と GPP を測定し、両者の臨床的意義及び動態の差異について検討した。

<方法と対象>

糖尿病の家族歴の無い健常者(延べ46名)をコントロールとし、東北大学医学部第3内科入院及び外来通院している糖尿病患者(延べ192名)、75gブドウ糖負荷試験(75g GTT)にてWHO分類で Impaired Glucose Tolerance (IGT) に分類される39名を対象とした。HbA₁ はアガーゲルフィルムを用いた電気泳動法により測定し、全ヘモグロビンに占める HbA₁ の%で算出した。GPP は Baynes らの thiobarbituric acid (TBA) 法を改良した方法により測定した。ヘパリン採血後遠沈分離し、血漿を採取し、0.01 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) により24時間透析し、血漿中の free のグルコースを除去した。その後試料 0.1 ml と蒸留水 0.9 ml を混じて 1 M 酢酸 0.5 ml を加えて煮沸加水分解し、40%三塩素酸にて除蛋白し、濾過液 0.5 ml に 0.05 M TBA 0.5 ml を加えて 40°C、30 分間反応させて 443 nm の吸光度を測定した。基準液には 1 M 5-hydroxy-methyl-furfural (HMF) を 10⁶ 希釈して 1 μ M HMF とし、上記測定法と並行して行い 443 nm の吸光度を測定した。GPP の単位は nmol HMF/mg protein で現した。血糖は glucose oxidase 法により、血漿インスリン (IRI) は二抗体法により測定した。

<結 果>

HbA₁ は健常者 (20名) $7.41 \pm 1.01\%$ (M \pm SD), IGT (15名) $8.42 \pm 0.96\%$, 糖尿病患者 (83名) $10.86 \pm 2.41\%$ であった。一方 GPP は健常者 0.96 ± 0.18 nmol HMF/mg protein, IGT 1.18 ± 0.16 , 糖尿病患者 1.58 ± 0.50 であり、糖尿病患者の HbA₁, GPP は健常者, IGT より

りも有意に高値を示した ($P < 0.001$)。または IGT の GPP は健常者よりも高値を示した ($P < 0.05$)。HbA_{1c} は 75 g GTT 時の空腹時血糖 (FPG), 血糖頂値, 2 時間血糖値と極めて高い正相関を示し ($r = 0.84, 0.80, 0.83, P < 0.001$), インスリン分泌量とは負の相関が存在した ($r = -0.59, P < 0.01$)。外来通院中の糖尿病患者では, HbA_{1c} は現在の FPG よりも過去 3 ケ月間の平均 FPG 値とより強い正相関を有しており, GPP は逆に現在の FPG との相関が過去の FPG との相関よりも強かった。これらの差異を明確にするために初回治療の糖尿病患者の FPG, GPP, HbA_{1c} を経時的に測定して, 前値に対する減少率をみると, 1 ケ月後には FPG は 52.5 %, GPP は 71.4 %, HbA_{1c} は 81.8 % に下降した。糖尿病治療によりまず血糖が最初に下降し, 次いで GPP, HbA_{1c} の順に下降してくることがわかった。対象とした症例のうち罹病期間, 性, 年齢をできるだけマッチさせて増殖性網膜症 15 名, 単純性網膜症 49 名, 糖尿病性網膜症の無い群 15 名を選んで, 血糖, HbA_{1c}, GPP を測定すると, 網膜症の無い群は血糖, HbA_{1c}, GPP 共に網膜症を有する群よりも低値であった。増殖性網膜症群の HbA_{1c} と GPP は単純型網膜症群の HbA_{1c}, GPP よりも高値を示し, 特に GPP には有意差が存在した。次に網膜症発症年齢を 40 才以上と 40 才以下に分けて両群の血糖をマッチさせて HbA_{1c} と GPP を測定すると, 40 才以下発症群の HbA_{1c}, GPP 値は 40 才以上発症群より高値を示した。この理由は 40 才以前に網膜症の出現をみた群にインスリン使用者が多く, 血糖が不安定であったこと, 及び高血糖による蛋白の glucosylation の因子がより強いことが考えられる。

＜ 結 論 ＞

HbA_{1c}, GPP は糖尿病患者の血糖コントロールの指標として有用であるが, 両者の動態には差異があり, HbA_{1c} は過去 1 ～ 3 ケ月間の比較的長期間の血糖コントロールの指標として, GPP は過去 1 ～ 2 週間の比較的短時間の血糖コントロールの指標として有用であると考えてよい。これらの理由は蛋白の glucosylation に関する高血糖以外の因子, 即ち赤血球と血漿蛋白の寿命の差によると考えられる。蛋白の glucosylation が糖尿病性血管障害に及ぼす影響は明確にはされていないが, HbA_{1c}, GPP は糖尿病の血糖コントロール, 耐糖能異常の指標としてのみでなく, 糖尿病性血管障害の発生に関与していると思われる組織蛋白の glucosylation の 1 つの指標として今後検討されてゆくべきものであろう。

審 査 結 果 の 要 旨

真 山 享

糖尿病のコントロールの指標としては血液グルコースのほかに糖化ヘモグロビン (Hb A₁) および糖化血漿蛋白 (GPP) が用いられているが、その臨床的意義は充分解明されていない。この研究は、Hb A₁ と GPP の動態の差異と臨床的意義を明かにするために行われたものである。

対象としては健常者 45 例、糖尿病患者 192 例、WHO 基準による耐糖障害 39 例について Hb A₁、GPP を測定した。Hb A₁ はアガーゲルフィルムを用いた電気泳動法により測定、GPP は血漿を 0.01 M リン酸緩衝液により 24 時間透析して遊離グルコースを除去して測定した。糖尿病患者の Hb A₁、GPP は健常者、耐糖障害例よりも有意に高く、また耐糖障害例の GPP は健常者よりも高値である。Hb A₁ は現在の空腹時血液グルコース値よりも過去 3 カ月間の平均値とより強く相関し、GPP は逆に過去の値よりも現在のグルコース値との相関が強い。これらの差異を明確にするために糖尿病治療による経時的変化をみると、血液グルコースが最初に下降し、ついで GPP、Hb A₁ の順に下降する。網膜症との関係をみると、糖尿病性網膜症のある例はない例よりも Hb A₁、GPP とともに高値で、増殖性網膜症例は単純性網膜症例よりもさらに高値である。これらの成績より著者は、Hb A₁ は過去 1～3 ケ月、GPP は過去 1～2 週間の血液グルコースのコントロールの指標として有用であり、これは赤血球と血漿蛋白の寿命の差によるとしている。この研究は Hb A₁、GPP の臨床的意義を明確にしたものであり学位授与に価する。